

Zur Aetiologie
und Pathogenese der Herpangina
(Zahorsky)

Hubert Aigner

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. A. Marchionini

ZUR AETIOLOGIE UND PATHOGENESE DER HERPANGINA (ZAHORSKY)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hubert Aigner
aus
Augsburg



München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. med. Th. Nasemann
Correferent: Professor Dr. med. A. Marchionini
Dekan: Professor Dr. med. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 25. JUNI 1959

I N H A L T S A N G A B E

	Seite
1. Geschichtliches und Problemstellung	1
2. Klinische Betrachtungen	5
Definition	5
Morphologie	5
Differentialdiagnose	6
Verlauf	9
Prognose	11
Therapie	11
3. Zur Virusätiologie	13
Hinweise auf die Infektiosität	13
Virologie der Coxsackieviren	14
Tierversuche	17
Elektronenoptik und Ultracentrifugation	19
Eikultur	19
Gewebekultur	19
Serologie	19
4. Zur Pathogenese und Histopathologie der Herpangina	23
Histopathologie	23
Die Infektiosität des Virus	23
Virusausbreitung - Organmanifestation	24
Heilungsverlauf	24
Immunologie	24
5. Zusammenfassung	26
6. Literaturverzeichnis	27
7. Lebenslauf	38

ZUR AETIOLOGIE UND PATHOGENESE DER HERPANGINA (ZAHORSKY)

Geschichtliches und Problemstellung

Im Jahre 1920 wurde von J. ZAHORSKY ein klinischer Symptomenkomplex unbekannter Ursache beschrieben. Er nannte ihn "herpetic Pharyngitis". Vier Jahre später wurde von ihm dafür der Name Herpangina geprägt, der von diesem Zeitpunkt an eine spezifische Infektionskrankheit bezeichnet. Doch schon vor ZAHORSKY finden sich Beschreibungen, die zu diesem Krankheitsbild passen. So wurden von TROUSSEAU (1906), MARFAN (1924) und MORO (1906) ähnliche Syndrome beobachtet, obwohl kein klarer Unterschied gegenüber der herpetischen Gingivostomatitis herausgearbeitet wurde. Weitere Beobachtungen, die der klinischen Beschreibung weitgehend entsprechen, stammen von GOODPASTURE (1929) sowie von MURPHY (1943).

Die klassische Beschreibung von ZAHORSKY war folgende: "Die Krankheit beginnt plötzlich als ein akuter Fieberanfall. Die Temperatur steigt oft auf 104°F^{+}) an. Ein Krampf kann entstehen, Erbrechen herrscht oft vor. Anorexie und Niedergeschlagenheit ist manchmal bezeichnend. Der Rachen und der hintere Abschnitt des Mundes zeigt unbedeutende Bläschen oder, wenn diese geplatzt sind, kleine, ausgestanzte Geschwüre. Sie erscheinen auf den vorderen Gaumenbögen, den Tonsillen, dem Pharynx und am Rand des weichen Gaumens. Die Zahl der Läsionen wechselt von 2 - 20. Über Schluckbeschwerden wird oft geklagt. Die allgemeinen und lokalen Symptome verschwinden in wenigen Tagen. Die Krankheit kann leicht mit ulceröser Stomatitis, welche manchmal am Rachen beginnt, verwechselt werden. Die Krankheit tritt gewöhnlich epidemieartig in den Sommermonaten auf; am häufigsten werden Kinder davon befallen. Die Ursache ist unbekannt".

Da über die Aetiologie noch Unklarheit herrschte und man keinen Nachweis irgendeines Erregers bringen konnte, stellte man zu diesen Symptomen rein klinische Diagnosen. So kommt es, daß für dieses Krankheitsbild die verschiedenartigsten Bezeichnungen auftauchten, die vielleicht mit der Herpangina ZAHORSKY's identisch sind.

1939 wurde von LEVINE, HOERR und ALLANSON über einen Ausbruch dieser Krankheit in drei Ferienlagern berichtet, jedoch wegen der Bläschenbildung als vesiculäre Pharyngitis bezeichnet. Irgendein Unterschied zur Herpangina schien nicht zu bestehen. Dasselbe dürfte für die Krankheit von BREESE (1941) zutreffen, der für sie den Ausdruck "aphthöse Pharyngitis" gebrauchte. Noch

$^{+}) = 40^{\circ}\text{C}$

1951 kann man die Bezeichnung vesiculäre Pharyngitis bei DAVID, LEAVITT und HOWITT finden. Größere Verwirrung brachte die Bezeichnung "Angina herpetica", die E. SCHIFF (1952) der Herpangina von ZAHORSKY gleichsetzte. Diese soll auch identisch mit der Angina pustulosa sein. Im Angelsächsischen wird der Ausdruck Angina herpetica für die Stomatitis aphthosa, die durch das Herpesvirus verursacht wird, gebraucht. Von SCHLACK (1953) wird der Name Herpesangina für die Herpangina (ZAHORSKY) verwendet. Damit war eine Verwechslung zwischen Herpes simplex-Infektionen und Herpangina gegeben. SCHLACK bezeichnete ferner eine mitunter im Verlaufe der Herpangina in Erscheinung tretende eigenartige Stomatitis mit Gingivitis, die von der üblichen Stomatitis aphthosa im Verlauf und Verhalten wesensverschieden ist, als Gingivitis bzw. Stomatitis herpetica. Sie stelle möglicherweise eine besondere Verlaufsform der Herpangina dar. WINDORFER und SCHRICKER (1955) nahmen darauf Bezug und sprachen von einer Ausbreitung der Herpangina auf die Wangenschleimhaut.

Obwohl der Terminus "HERPANGINA" zunächst daran denken läßt, daß das Herpes simplex-Virus diese Infektion verursacht, sollte er dennoch beibehalten werden, da er einmal der erste Name ist, mit dem diese Krankheit belegt wurde und andererseits deswegen, um weitere nomenklaturbedingte Mißverständnisse zu vermeiden. Er ist außerdem kurz und hat den Vorteil, daß er klinisch-morphologisch zutrifft.

Zweifelsohne ist bei der Herpangina die Gefahr groß, bei rein klinischer Betrachtungsweise eine Fehldiagnose zu stellen, da Ähnlichkeiten mit gewissen anderen Krankheitsbildern bestehen, die Möglichkeit einer Doppelinfektion gegeben ist und es oft schwer wird, die an letzterer beteiligten Prozesse gegeneinander abzugrenzen. Bei Doppelinfektionen ist außerdem eine Fremdinterferenz nicht ausgeschlossen, die das klinische Bild verschleiern kann. SCHIFF (1952) berichtet z.B. über das Ausbleiben der Prodromalsymptome der Masern bei gleichzeitig bestehender Herpangina. Schließlich kann das Bild der Herpangina Symptom einer anderen Krankheit sein. So berichten WINDORFER und SCHRICKER (1955) über das Auftreten herpanginöser Lokalsymptome bei Exanthema subitum, Typhus, Bronchopneumonie, Scharlach und Masern. Besonders bei neurotrophen Virusinfektionen und Mitbeteiligung des lymphatischen Systems hat TEUSCH (1953) Bläschen wie bei der Herpangina festgestellt. So berichtet er über das Auftreten herpetiformer Bläschen bei Rickettsiosen und Poliomyelitis, bei Pfeifferschem Drüsenfieber und Katzenkratzkrankheit. Er weist auf die Möglichkeit hin, die Herpangina könne Ausdruck bestimmter Eiweißzerfallsprodukte an den Hinterhörnern des Rückenmarks sein, da auf das Aerosol Phagogene 304 zur Behandlung von Hodgkin'scher Lymphogranulomatose Herpes tonsillaris bzw. Herpes labialis auftrat. Dabei würde das Phagogene durch seinen hohen Gehalt

an Phenolen mehr oder weniger eiweißfällend wirken. Es ergibt sich deshalb die Frage, ob es sich bei der Herpangina nur um ein Symptom oder um eine eigene, selbständige Krankheit handelt. Andere Autoren lassen zwar die Herpangina als eigene Krankheit gelten, schließen aber die Möglichkeit des Vorkommens "herpanginöser" Symptome bei einer anderen Krankheit nicht aus.

Damit das Kriterium einer Infektionskrankheit *sui generis* für die Herpangina erfüllt wird, muß es spezifische Mikroorganismen geben, die als auslösende Faktoren in Betracht kommen, d. h. für die die drei KOCH'schen Postulate⁺⁾ zutreffen. Da es mit den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden nicht gelang, neben den üblichen apathogenen und den bekannten pathogenen Keimen der Mundhöhle einen spezifischen Erreger aus der Reihe der im normalen Lichtmikroskop erfaßbaren und auf künstlichen Nährböden züchtbaren Mikroorganismen zu finden, rückte eine mögliche Virusätiologie mehr in den Vordergrund. Schon ZAHORSKY dachte an eine ätiologische Verwandtschaft zwischen Herpangina und Poliomyelitis, weil bei einigen Familien Herpangina und Lähmungsfälle vorkamen. TEUSCH (1953) bezeichnete die Herpangina sogar als Abortivfall der Poliomyelitis. SCHLACK (1953) zählte sie zu den anonymen Grippen und Katarrhen der oberen Luftwege. Andere Autoren wie LEVINE, HOERR, ALLANSON (1939) und BREESE (1953) vermuteten bei den von ihnen beschriebenen Eruptionen das Herpes simplex-Virus als Erreger, und zwar wegen der großen Ähnlichkeit der beobachteten Veränderungen mit Herpesbläschen. Doch jedesmal mißglückte der Versuch, das Herpesvirus zu isolieren.

Die Lösung des Problems hing somit weitgehend von den Erkenntnissen der Virusforschung sowie von der Entwicklung der technischen Möglichkeiten ab.

DALLDORF und SICKLES stießen 1947 bei ihren virologischen Untersuchungen an zehn Poliomyelitisfällen bei dem Versuch, ein Poliomyelitisvirus direkt auf eine Maus zu übertragen, auf eine neue Erregergruppe. Sie wurde nach dem Ort der ersten Isolierung Cocksackie, einem kleinen alten Städtchen am unteren Hudson im Staate New York, Cocksackievirusgruppe genannt. Die ersten aus dem Stuhl von zwei Kindern isolierten Viren erzeugten bei Säuglingsmäusen und -hamstern typische Lähmungen. Der Nachweis neutralisierender Antikörper wurde erbracht. Die beiden ersten Cocksackiestämme waren serologisch einheitlich, doch fanden sich bald weitere Virusstämme, die immunologisch von den ersten unterscheidbar und bei denen auch die pathologisch-anatomischen Reaktionen im Organismus der Versuchstiere verschieden waren. Es handelte sich also nicht um eine einheitliche Virusart, sondern um ganz verschiedene Stämme und Typen, mit denen man im Laufe der Zeit eine ganze Reihe von Krankheitsbildern

⁺⁾ Bei Viren den KOCH'schen Postulaten analoge Bedingungen

ätiologisch in Zusammenhang brachte. Die ersten Beziehungen zwischen Coxsackieviren und der Herpangina deckten HUEBNER und Mitarb. (1949) auf, denen es bei einer Epidemie in Parkwood (Maryland) gelang, zwei serologisch verschiedene Stämme zu isolieren, die sich mit den Coxsackie A Viren als identisch erwiesen.

Klinische Betrachtungen

Definition: Unter Herpangina versteht man eine ausschließlich auf die Schleimhaut beschränkte, örtlich an den Gaumenbögen und der Tonsillenumgebung in Erscheinung tretende Infektionskrankheit, gekennzeichnet durch die Ausbildung von Bläschen. Sie stellt eine vorwiegend Kinder befallende, in den ersten Stunden ihres akuten Aufflammens von Allgemeinerscheinungen beherrschte, ansonsten symptomarme Erkrankung von kurzer Dauer und nicht allzu ernstem Charakter dar.

Morphologie: Typisch für diese Krankheit sind die Bläschen, die sich meist ein bis zwei Tage nach dem akuten fieberhaften Beginn ausbilden. Es handelt sich um grauweißliche, zunächst papulöse, sagoartige Effloreszenzen, die mitunter leicht gerötet erscheinen können. Ihre Größe schwankt zwischen der eines Stecknadelkopfes bis zu der eines Reiskorns. Bei den länger bestehenden Bläschen ist vielfach eine Vergrößerung auf Erbsengröße beobachtet worden. Im allgemeinen weisen sie einen Durchmesser von 2 mm auf. Begrenzt sind sie von einem seltener schwach-roten, zumeist aber intensiv roten Hof. Die weitere Umgebung ist gleichfalls mehr oder weniger gerötet, der ganze Pharynx kann diffus entzündlich verändert sein. Die Tonsillen erscheinen nur wenig gerötet und mehr hell- als düsterrot.

Die Bläschen stehen isoliert oder zu mehreren perlschnurartig aneinandergereiht am Rande der Gaumenbögen oder des Gaumensegels, selten über dieses Areal unregelmäßig verstreut. Ihr Auftreten geschieht in der Regel beidseitig, unilaterale Manifestation ist nicht ausgeschlossen. Der Häufigkeit nach sind am meisten die vorderen und hinteren Gaumenbögen befallen, es folgen der weiche Gaumen und die Uvula, Rachen und Tonsillen (hier vor allem als hellrote Flecken). PARROT (1951) will Effloreszenzen auf Zungenrücken und Zungenspitze beobachtet haben, desgleichen auch LEVINE (1939), KRAVIS (1953) und HUEBNER (1951).

Die Bläschen haben gewöhnlich nur kurzen Bestand, oft nur wenige Stunden, so daß dieses Stadium übersehen werden kann. Die kleineren von ihnen bilden sich nach einigen Tagen oft spontan zurück. Gewöhnlich zerfällt das bedeckende Epithel und ein flaches, rundes, wie ausgestanzt erscheinendes Geschwür tritt zutage. Der Grund ist mit grauweißlichem oder gelblichem, fibrinösem Exsudat bedeckt. Der rote Rand tritt nun stärker in Erscheinung und das Bild gleicht jetzt fast demjenigen von Varizellen oder infektiösen Aphthen. Die kleinen Ulzera bestehen je nach Größe bis zu längstens einer Woche und heilen dann narbenlos ab. Nur selten hinterlassen sie kleine, ganz flache, oberflächliche Närbchen.

Differentialdiagnose: Die Herpangina ist nicht die einzige Erkrankung, die solche oder ähnliche Bläschen im Mund- und Rachenbereich hervorzurufen vermag. Mit gleichartigen lokalen Symptomen verlaufen die wohl am häufigsten mit ihr verwechselte, durch das Herpesvirus hervorgerufene Angina herpetica und die Stomatitis herpetica. Bei letzteren Krankheiten handelt es sich um akut verlaufende Infektionen mit dem Herpesvirus, die vielfach als Erstinfektionen bei Kindern im Alter von 1 - 6 Jahren auftreten. Die wichtigsten Differenzen zwischen beiden Krankheiten gehen aus der Tabelle hervor.

Nach BURNET vollzieht sich der erste Kontakt mit dem Herpesvirus zumeist in der Kindheit in Form der typischen Stomatitis herpetica. Jede spätere Infektion manifestiert sich dann entweder nur als Herpes labialis bzw. progenitalis oder als Herpes simplex anderer Lokalisation. Dabei sind es durchweg nur durch Provokationen ausgelöste Schübe der in der Kindheit erworbenen, dann aber lebenslang bestehenden latenten Herpeserkrankung.

Zu den epidemisch auftretenden Sommergrippen zählt das als "Fieber unbekannter Ursache" bezeichnete 3-Tage-Fieber, das durch seine anfänglichen Allgemeinerscheinungen, der Rachenrötung und der Ausbildung von bläschenförmigen Erhebungen (PARROT 1951) fast mit dem klinischen Bild der Herpangina übereinstimmt. Jedoch fehlen die typischen kleinen Ulcera. Der Erreger dieser Krankheit ist ebenfalls ein Coxsackievirus. Nach KELLER und VIVELL (1952) stellt das 3-Tage-Fieber vermutlich die häufigste Verlaufsform einer Coxsackie-Virus-Infektion dar.

Eine weitere, ebenfalls mit Fieber, heftigen Allgemeinerscheinungen, Rötung und Schwellung der Mund- und Rachenschleimhaut und mit Ausbildung von Bläschen einhergehende Krankheit ist die äußerst seltene Infektion durch das Virus der Maul- und Klauenseuche. Hier treten die Bläschen im Bereich der ganzen Mundschleimhaut auf, sind verschieden groß, in der Mitte trüb und undurchsichtig, am Rande durchscheinend und von einem roten Hof umgeben. Sie bestehen länger, färben sich zum Teil gelblich, platzen und stoßen sich in größeren Fetzen ab, unter denen zum Teil blutende Erosionen zum Vorschein kommen. Zugleich treten ähnliche Erscheinungen an den Nagelbetten der Finger und Zehen auf.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit den Bläschen der Herpangina weisen auch die mitunter am harten und weichen Gaumen und Uvula auftretenden weißlichen, spritzerartigen Erosionen der Prodromalsymptome der Varizellen auf, die kaum als Bläschen erkennbar und ebenfalls von einem roten Hof umgeben sind. Stamm und Gesicht sind jedoch mitbefallen.

Tabelle I^{+))}
Differentialdiagnose Herpangina - Herpes-Angina

	Herpangina	Herpes-Angina (herpetische Gingivostomatitis)
Aetiologie	Coxsackie A Viren	Herpesvirus [†]
Alter	1 - 7 Jhr., sehr selten Erwachsene, Neugeborene nicht	Kinder häufiger als Erwachsene, schon beim Neugeborenen möglich
Jahreszeit	Sommer, Herbst	das ganze Jahr, vielfach Winter
Auftreten	epidemisch, selten sporadisch	sporadisch und epidemisch
Beginn	überfallsartig	akut, häufig mehr anschwellend
Fieber	100 - 105 ⁰ F (37,8 - 40,6 ⁰ C)	100 - 103 ⁰ F (37,8 - 39,5 ⁰ C)
Schmerzen	leichte Schluckschmerzen durch die Ulcera bedingt	sehr schmerzhaft, Salivatio, Foetor ex ore
Schleimhaut	leichte Pharyngitis	Mund- und Rachenschleimhaut stark gerötet und geschwollen
Lymphknoten	gelegentlich etwas vergrößert	örtliche Lymphknoten vergrößert und schmerzhaft
Zahl der Bläschen-eruptionen	2 - 20	oft sehr zahlreich (bis 50 und mehr)
Morphe	grauweißliche, froschlaichartige Bläschen, dann Ulcera, Areola	Bläschen, weißgelbliche Ulcera, gewöhnlich schmale Hofbildung
Lokalisation	Gaumenbögen, weicher Gaumen, Uvula, Tonsillen, Schlund	dasselbe, dazu Zunge, Wangenschleimhaut, Gingiva, harter Gaumen, Pharynx, Larynx, Umschlagfalte, Lippen, gelegentlich Übergreifen auf Gesicht
andere Symptome		Gingiva evtl. hämorrhagisch, fauliger Foetor, manchmal neurologische Symptome ⁺⁺

Fortsetzung von Tabelle I:

	Herpangina	Herpes-Angina (herpetische Gingivostomatitis)
Dauer	3 - 6 Tage	10 - 14 Tage
Wiedererkrankung	nur durch anderen Stamm möglich	Rezidive möglich, wenn auch abgeschwächt

^{+) Modifiziert nach PARROT}

+ Die Antigene, die von beimpften Säuglingsmäusen gewonnen werden, scheinen für den Nachweis der Herpes-Antikörper im menschlichen Serum die am besten geeigneten zu sein (BALDUCCI 1956).

++Eine Epidemie mit besonders schweren Fällen beschrieb SCHLACK 1952 in Stuttgart, bei der über die Hälfte der erkrankten Personen meningeale bzw. encephalitische Reizsymptome zeigte (Nackensteifigkeit und cerebral bedingtes Erbrechen). Bei 5 Kindern kam es zu Krämpfen und Bewußtseinsstörung über mehrere Stunden, die schlagartig einsetzte und vom scheinbaren Wohlbefinden evtl. zum schweren konvulsiven Koma führte und ein fast apoplektiformes Bild bot.

Außer diesen durch Viren hervorgerufenen Krankheiten spielen differentialdiagnostisch noch verschiedene Anginen eine Rolle, die überwiegend bakteriell bedingt sind. So können eine einfache Angina catarrhalis bei gleichzeitigem Herpes labialis oder eine Angina mit Follikelschwellung (nach SCHIFF (1952) identisch mit der Angina pustulosa (MARFANS)) sowie Pneumokokkenpharyngitis Schwierigkeiten bereiten. Doch fehlen die typischen Bläschen und Geschwüre. Bei der Plaut-Vincent'schen Angina, die durch eine Symbiose von fusiformen Bakterien und Spirillen hervorgerufen wird, kommt es zu einer Ausbreitung der Ulcera auch über die Tonsillen, die kaum mit Beschwerden verbunden ist. Der sich meist einseitig abspielende Prozeß, der zusammenhängende, schmierige, grauweiße oder graugrüne Belag der Tonsillen und der widerlich-fötide Geruch erlauben stets eine Abtrennung von der Herpangina.

Das Vorkommen von Papulovesikeln wurde auch bei Infektionen mit hämolytischen Streptokokken beobachtet.

Weiter in Erwägung zu ziehen sind noch die Exantheme von Scharlach und Diphtherie sowie schwere Metallintoxikationen, Vitaminmangel und Blutkrankheiten, die ebenfalls Ulcerationen im Oropharynx zu bilden vermögen. Die chronisch rezidivierenden Aphthen und der Zoster können im allgemeinen gut von der Herpangina unterschieden werden.

Verlauf: Die Herpangina kann sporadisch, endemisch und epidemisch auftreten. Der Zeitpunkt der Infektion ist nicht genau zu bestimmen, da die Inkubationszeit zwischen zwei und sieben Tagen schwanken kann (HUEBNER (1951) gibt eine Inkubation bis zu 9, ZAHORSKY sogar bis zu 10 Tagen an). Als Prodrome können leichte Kopfschmerzen auftreten. Die Krankheit setzt fast überfallsartig aus dem Wohlbefinden mit Fieber ein. Innerhalb von 1 - 2 Stunden steigt die Temperatur auf 39 - 40° C an. Mit ihr stellen sich auch die anderen klinischen Symptome ein. Es handelt sich um stark ausgeprägte, uncharakteristische Allgemeinerscheinungen wie Mattigkeit, Unlust, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Das subjektiv prägnanteste sind die Kopfschmerzen. Dazu kommen lokalisierte Beschwerden: Nacken-, Muskel- und Gliederschmerzen, Nackensteife, Abdominalerscheinungen wie Leibschmerzen und Durchfall, gelegentlich auch Krämpfe. Nasenkatarrhe wurden in keinem Fall beobachtet. Die fast nie fehlende konjunktivale Rötung kann mit Augenschmerzen und Lichtempfindlichkeit verbunden sein. Die regionalen Lymphdrüsen sind oft vergrößert, zuweilen auch die Leistendrüsen.

Mit Schluckbeschwerden tritt dann das für die Krankheit charakteristische Enanthem auf. Auf der diffusen Rötung im hinteren Teil der Mundhöhle und dem Rachen schießen Bläschen auf. Ihre Anzahl ist unterschiedlich groß. Sie schwankt zwischen 1 (es muß jedoch nicht immer bis zur Ausbildung von Bläschen kommen) bis 20. Im Durchschnitt werden 5 Bläschen angegeben.

Die Bläschen haben keinen langen Bestand. Gewöhnlich platzen sie bald und bilden die beschriebenen kleinen Ulcera. Häufig gelangt die Krankheit erst in diesem Stadium zur Beobachtung. Doch nicht alle Bläschen ereilt dasselbe Schicksal. Die kleineren Bläschen können sich evtl. spontan zurückbilden. PARROT (1952) konnte bei zwei Patienten ohne erkennbare typische Läsionen ein dünnes, graues, nicht follikulär angeordnetes Exsudat auf den Rachenmandeln feststellen. Bei den Fällen, die nicht bis zur Ausbildung der Ulcera gelangen, handelt es sich meist um abgeschwächt verlaufende Infektionen. Es treten hierbei nur sehr geringe Schluckbeschwerden auf und die Allgemeinerscheinungen sind milder.

Die Läsionen bleiben nur 3 - 5 Tage, seltener eine ganze Woche bestehen und bilden sich spontan unter völligem Abklingen der übrigen Beschwerden zurück. Komplikationen während der Krankheit und in der Rekonvaleszenz treten nicht auf. Die ganze Krankheit dauert etwa eine Woche, Verläufe über 10 - 12 Tage bilden aber keine Seltenheit. Oftmals ist nachträglich noch längere Zeit eine Follikelschwellung der Schleimhaut festzustellen.

An Herpangina erkranken vorwiegend Kinder. Säuglinge in den ersten Lebensmonaten werden nie befallen. Mit etwa einem halben Jahr setzt die Disposition

ein. Der Schwerpunkt des Befalls liegt zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr. Mit zunehmendem Alter nimmt die Morbidität ab. Bis zum 10. Lebensjahr erkranken noch viele, bis zum 18. Jahre nur noch wenige Menschen. Erwachsene scheinen weitgehend immun gegen Herpangina zu sein. Nur ganz selten werden Erkrankungen bei letzteren beobachtet (HUEBNER (1950), DAVID und Mitarb. (1951), LEVINE und Mitarb. (1939), JOHNSSON und LINDAHL (1952), WINDORFER und SCHRICKER (1955)). LEVINE (1939) sah 15 Fälle, die über 18 Jahre alt waren, der älteste Patient war 67 Jahre alt. Das Alter scheint bei den erkrankten Kindern auf die Schwere der Symptome keinen nennenswerten Einfluß auszuüben. Ohne Bedeutung für den Verlauf der Infektion sind Rasse und Geschlecht.

Das Auftreten der Herpangina wird nur in den Sommermonaten und im Herbst beobachtet. Einzelne Kontaktinfektionen sind auch außerhalb dieser Saison möglich. Der Ausbruch einer Epidemie scheint hingegen streng an die genannte Jahreszeit gebunden zu sein. 1917: waren es die Monate Juni - Juli und 1920: August - September (ZAHORSKY), 1938: Juli - August (LEVINE) und die Sommermonate 1938 und 1940 (BREESE). Die Epidemie von Parkwood (HUEBNER) begann August 1949 und reichte bis in den September, der Ausbruch im folgenden Jahr von Juli - Oktober. Von Januar bis Juni konnten bei Untersuchungen in Parkwood keine Coxsackieviren gefunden werden.

Zu Beginn der Krankheit ist ein akuter Fieberanstieg zu verzeichnen. Binnen weniger Stunden wird der Höchstwert erreicht, der gewöhnlich mit $38,5 - 40,0^{\circ}\text{C}$ gemessen wird. Die höchsten Temperaturen beobachteten PARROT (1952) mit 105°F ($= 40,6^{\circ}\text{C}$) und DAVID (1951) mit $40,5^{\circ}\text{C}$. Auch fast fieberfreie Verläufe kommen vor. Die Temperaturen bleiben nur kurze Zeit hoch, sinken dann rasch ab und bleiben einige Tage noch subfebril (etwa $3 - 5$ Tage). Vielfach dauert das Fieber nur sehr kurz an. Häufig stellt man nach dem ersten Absinken der Temperatur am 4. oder 5. Tag ein nochmaliges Ansteigen unter Umständen bis zur ursprünglichen Höhe fest. Das ergibt dann eine für Viruserkrankheiten charakteristische zweiphasige Fieberwelle. Zusammenhänge zwischen Auftreten und Rückbildung des Exanthems und dem Fieverlauf bestehen nicht.

Große Veränderungen des Blutbildes werden von der Herpangina nicht hervorgerufen. Meist wird über eine leichte Leukozytose berichtet, mitunter auch eine Leukopenie (WINDORFER und SCHRICKER 1955) festgestellt.

Dadurch, daß die Herpangina nicht immer allein, sondern auch als Doppelinfektion zusammen mit anderen Krankheiten auftritt, können ihre ohnehin wenig prägnanten Symptome überdeckt oder durch Interferenz verändert werden. Klassische Beschreibungen von Herpanginafällen stammen von:

ZAHORSKY	1917, 1920 ⁺	insgesamt	82 Fälle
LEVINE u. M.	1938 ⁺⁺	"	106 "
BREESE	1938, 1940	"	28 "
HUMBERT	1946	"	209 ⁺⁺⁺
HUEBNER	1949, 1950	"	50 "
PARROT	1950	"	22 "
DAVID u. M.	1949, 1950	"	12 "
JOHNSSON	1951, 1952, 1955	"	12 "
KRAVIS	1951	"	17 "
WINDORFER u.)	1952 - 1954	"	33 "
SCHRICKE R)			
"	1954	"	2 "
"	1955	"	17 "

Weitere Fälle wurden angeführt von:

HOWITT	1950	BETKE u. M.	1954
COLE	1951	BIESALSKI	1954
VIVELL	1952	ZISCHINSKY	1956
SCHLACK	1953	SCHULZ	1957

+ Jahr der Epidemie

++ Beziehungen zu verschiedenen herpetischen Krankheiten und Windpocken wurden nicht gefunden.

+++ Die wirkliche Zahl der Erkrankungen bei diesem Ausbruch schätzt der Autor mindestens auf das Dreifache.

Prognose: Sie gilt als stets günstig. Die Erkrankung wird als eine gutartige, kurzdauernde Sommerkrankheit mit einem unkomplizierten Verlauf bezeichnet. Ein einziger Fall von nachfolgender hämolytischer Anämie wurde bekannt. Die stärkeren Allgemeinsymptome dauern nur kurz an und hinterlassen dadurch keine Schädigung an Herz, Kreislauf und anderen inneren Organen. Die Krankheit endet durchweg mit einer restitutio ad integrum.

Therapie: Die Behandlung ist rein symptomatisch (Fieberbekämpfung und Analgetica gegen die Schluckschmerzen). WINDORFER und SCHRICKE R (1955) empfehlen bei Säuglingen und Kleinkindern Supp. Treupel pro inf. oder Pyramidon. KOEPPE und RHODE (1953) berichten bei einem Erwachsenen (es zeigten sich die Symptome einer Herpes-Angina, jedoch konnten Coxsackieviren der Gruppe A und B isoliert werden) über einen günstigen Einfluß durch Ätzung mit Argentum nitricum und später Chromsäure; symptomatisch wurden Anästhesin-tabletten gegeben und Mundspülungen durchgeführt.

Über die Therapie mit Antibiotica widersprechen sich die Meinungen, doch dürften diese und auch Sulfonamide die Vermehrung des Virus nicht beeinflussen und daher ausschließlich bakterielle Sekundärinfektionen ausschalten. ZWEYMUELLER (1953) berichtet von einem vollständigen Verschwinden der Symptome einer Coxsackie A₂-Infektion durch Applikation von 12 mg ACTH nach vier Stunden.

Zur Virusaetiologie

Hinweise auf die Infektiosität

Eine Infektion beruht auf der Ansiedlung, dem Wachstum und der Vermehrung von pathogenen Mikroorganismen im Körper. Bei der Herpangina werden folgende Vorgänge im Ablauf der Infektion deutlich:

1. Disposition: Nicht bei jedem Menschen vermag der Herpanginaerreger die klinischen Krankheitssymptome auszulösen, da schon vor seinem Eindringen Antikörper in seinem Blut kreisen können und evtl. die Erkrankung in Form einer inapparenten Infektion durchgemacht werden kann. Bei letzterer kann es durchaus zu einem Anstieg der Antikörper kommen.
2. Übertragung: Ein Kontakt von Mensch zu Mensch ist zum Erwerb der Herpangina-Infektion unbedingt erforderlich. Gewöhnlich geschieht dies auf dem Weg über die Ausscheidungen (Sputum, Harn, Kot und Atemtröpfchen) oder auf direktem Wege (Gebrauchsgegenstände, Nahrungsmittel und Insekten). Erkrankungen von Geschwistern kommen häufig vor.
3. Epidemisches Auftreten: Herpangina-Infektionen können sich sehr rasch in Form von Epidemien und Endemien ausbreiten. Durch Menschenpassagen erfolgt eine wesentliche Steigerung der Virulenz der Erreger, da die Lebensbedingungen letzterer eine Verbesserung erfahren. Ein analoger Effekt läßt sich experimentell beim Tier erzeugen. Epidemische Ausbreitung der Herpangina kommt nur in Sommermonaten zustande. In den übrigen Jahreszeiten wird nur sporadisches Auftreten der Infektion beobachtet.
4. Eintrittspforten: Atemwege, Intestinaltrakt und Verletzungen der äußeren Haut (letztere bei Tierversuchen) können dem Erreger als Eintrittspforte dienen.
5. Inkubationszeit: Da die Erreger erst in großen Mengen klinische Symptome hervorzurufen vermögen, benötigen sie bis zum Manifestwerden der Krankheit eine gewisse Zeit zur Vermehrung (Latenzphase). Die Inkubationszeit beträgt bei der Herpangina 2 - 7 Tage.
6. Der akute Beginn mit Fieber bei der Herpangina spricht mehr für als gegen eine Infektionskrankheit. Der zweiphasige Fieberverlauf weist auf die evtl. Virusnatur der Erreger hin.
7. Immunität nach Herpangina-Infektionen: In der Rekonvaleszenz kommt es zur Ausbildung typenspezifischer Antikörper im Blutserum der Erkrankten, die mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion und des Neutralisationstestes nachgewiesen werden können.

8. Die ausschließliche Möglichkeit der Züchtung des Erregers der Herpangina in lebendem Gewebe und dessen Unsichtbarkeit im Lichtmikroskop spricht dafür, daß er in die Gruppe der Virusarten gehört.

Virologie der Coxsackieviren

Die erste Isolierung der Coxsackieviren erfolgte 1947 von DALLDORF und SICKLES. Da die Coxsackieviren große Ähnlichkeit mit den Viren der Poliomyelitis aufweisen und beide anfangs oft zusammen isoliert wurden, bezeichnete man die Coxsackieviren als Parapoliomyelitisgruppe und später auf Grund der pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Versuchstier Encephalomyocarditisgruppe. Im Gegensatz zu den drei klassischen Poliomyelitisstämmen (Leon, Lansing und Brunhilde), die Zerstörungen an den motorischen Zellen der Vorderhörner des Rückenmarks hervorrufen, erzeugen die Coxsackieviren Lähmungen durch Veränderungen der Muskulatur (vorwiegend der distalen Muskelgruppen der Extremitäten im Gegensatz zu den typischen Prädisloktionsstellen der Poliomyelitis) und nicht durch Zerstörung der Nervenzellen. Die Reflexe sind stets nachweisbar. Je nach der individuellen Reaktionslage und der noch vorhandenen Neurotropie der Coxsackieviren dringen letztere aber auch über die neuromuskuläre Synapse vor und führen zu Reizzuständen im Zentralnervensystem. Veränderungen werden z.B. dann am Groß- und Mittelhirn hervorgerufen (DALLDORF 1952).

Zur Definition der Coxsackieviren wird ihr eigentümlich selektives Wirtsspektrum herangezogen. Nach DALLDORF (1952) sollte der Ausdruck "Coxsackiegruppe" für solche Erreger von Virusnatur vorbehalten bleiben, die nur auf Säuglingsmäusen und -hamstern angehen und die schwere zerstörende Muskelprozesse mit oder ohne begleitende Encephalomalazie im Gefolge haben.

Die Coxsackieviren teilt man in zwei Hauptgruppen A und B ein, diese dann wieder in einzelne Typen. Virusstämmen, die eine schlaffe Paralyse und Degeneration der Skelettmuskulatur des Rumpfes und der Extremitäten bewirken, rechnet man zur Gruppe A. Die Typen der B-Gruppe rufen infiltrative und nekrobiotische Prozesse im Zentralnervensystem und eine charakteristische Degeneration der Fettpolster hervor. Die Veränderungen der quergestreiften Muskulatur sind weniger stark ausgeprägt. Es finden sich mehr herdförmige Leukozyteninfiltrate. Dazu kommt ein Befall der Organe (Leber, Herz, Bauchspeicheldrüse). Die Typen der Gruppe A zeigen somit einen mehr myotropen, die der Gruppe B einen myotropen und viscerotropen Charakter. Weitere Differenzen: A-Typen können leichter aus dem Untersuchungsmaterial isoliert und an Säuglingsmäuse adaptiert werden. Die mit B-Stämmen infizierten Tiere leben im allgemeinen länger.

Inzwischen hat man weitere Coxsackieviren gefunden, die nur an den inneren

Organen Veränderungen verursachen.

Bei der Untersuchung der australischen Cocksackiestämme stießen DORMAN und Mitarb. (1953) auf neue, noch nicht beschriebene Typen, die sie zu einer dritten Hauptgruppe C zusammenfaßten. Im Gegensatz zu den A- und B-Stämmen sind die C-Viren bei infizierten Mäusen aus der Skelettmuskulatur schwerer, aus Gehirnsuspensionen leichter zu extrahieren und gewissen Germiziden gegenüber sehr empfindlich. Die Latenzphase ist verlängert, die Krankheitssymptome stellen sich lange vor dem Tode ein, der später als nach Infektionen durch andere Typen eintritt. Säuglingsmäuse, die älter als 24 Std. sind, erkranken nicht. Läsionen in der Skelettmuskulatur werden nicht gefunden. Der Nachweis von Antikörper gegen die C-Gruppe ist durch den Neutralisationstest erbracht worden. Die Bezeichnung "C-Gruppe" wurde temporär als Provisorium getroffen (DORMAN 1953). Während sich die einzelnen Typen der A- und B-Gruppe serologisch voneinander unterscheiden, stimmen alle Stämme der C-Gruppe überein.

DALLDORF und GIFFORD (1950) trennten die Cocksackieviren in die Hauptgruppen A und B, MELNICK (1950) ordnete die Stämme nach Patienten und Isolierungsort.

Wirtsspektrum: Weiße Säuglingsmäuse und Goldhamster, wild lebende kleine Nager wie Feld- und Wühlmäuse, neugeborene Meerschweinchen, Meriones und Frettchen. Die Pathogenität erlischt bei weißen Mäusen ca. mit dem 12. Lebenstag. Durch Cortisonapplikation sowie Röntgenbestrahlung läßt sich das Wirtsspektrum auf erwachsene Mäuse erweitern.

Größe: Der Teilchendurchmesser der Elementarkörper der Cocksackieviren wird von den meisten Autoren mit 10 - 30 m μ angegeben. QUIGLEY (1950) bestimmte für den A₁-Stamm mit Ultrafiltration und Ultrazentrifugation eine ungefähre Größe von 10 m μ . HIMMELWEIT (1950) errechnete bei Bestimmung mit Gracocollmembranen für den A₁- und A₄-Stamm eine Größe von 15 m μ . MELNICK und Mitarb. (1951) fanden bei 4 Typen eine Größe zwischen 15 - 23 m μ mit der Filtrationsmethode, während sich aus der Ultrazentrifugation eine solche zwischen 24 - 32 m μ ergab.

Gegen Wärme sind die Cocksackieviren im selben Maße wie die Poliomyelitisviren empfindlich, gegen Kälte erweisen sie sich als resistent. Schwankungen des pH Wertes zwischen 2,3 - 9,4 werden von den Cocksackieviren toleriert. Durch Formol werden sie rasch zerstört. Äther und Antibiotika hemmen die Vermehrung der Cocksackieviren nicht.

Die Cocksackie A-Viren verursachen bei Säuglingsmäusen ausgedehnte Kolliquationsnekrosen der gesamten quergestreiften Muskulatur. Klinisch zeigen die infizierten Tiere komplette schlaffe Paralyse innerhalb von 3 - 5 Tagen sowie

Nachschleppen der hinteren Extremitäten und Muskelatrophie. Diese Symptome treffen nicht für den Typ A_1 zu. Säuglingsmäuse, die mit dem Stamm A_1 beimpft wurden, wiesen spastische Paralyse ohne Befall des Zentralnervensystems auf. Die Muskelläsionen sind weniger ausgeprägt und deren Verteilung ist fleckartig. Klinisch neigen die infizierten Tiere mehr dazu, ohne Anzeichen von Paralyse eine krankhafte Körperhaltung durch Krümmungsdeformitäten des Rumpfes und der Glieder anzunehmen. Innerhalb von 48 Stunden tritt nach leichtem Spasmus, Cyanose, Bewegungseinschränkung und Dyspnoe der Tod ein.

Bei den Infektionen der Säuglingsmäuse mit Coxsackie A-Viren treten neben den destruktiven, feingeweblichen Muskelveränderungen auch solche des Chemismus auf: Die Menge an Kreatininen steigt auf das 5 - 10-fache und ionisiertes Fe_2 wird zunehmend färberisch nachweisbar. Weiter erfolgt ein Anstieg der Natriumionen sowie ein Abnehmen der Kaliumwerte.

Die Isolierung des Virus gelingt am häufigsten aus Stuhl und Rachenabstrichen bzw. Rachenspülwasser, dann folgen Speichel, Nasenabstriche, Urin und Blutserum.

1949 wurden erstmals von HUEBNER bei einem Herpangina-Ausbruch zwei Coxsackie A-Stämme isoliert: NIH 248 (H1) und NIH 233 (H2). Bis jetzt sind es insgesamt sieben Stämme, die bei Herpanginafällen nachgewiesen werden konnten: A_2 , A_3 , A_4 , A_5 , A_6 , A_8 und A_{10} . Coxsackieviren der Gruppe B sowie der Stamm A_1 kommen als Erreger der Herpangina nicht in Betracht, obwohl HUEBNER (1953) von einem Fall mit dem Typ A_1 und VIVELL (1952) von einem Patienten mit einer B-Stamm-Isolierung bei bestehenden herpanginösen Symptomen berichtet haben.

Es ist nicht ungewöhnlich, daß eine Infektionskrankheit durch einen Erreger (z.B. eine Virusart) hervorgerufen wird, von dem sich mehrere immunologische Untertypen abgrenzen lassen (z.B. bei der Poliomyelitis, der Influenza, dem Scharlach und der Pneumokokkenpneumonie).

Die Tatsache, daß bei der Herpangina regelmäßig Coxsackieviren der A-Gruppe nachgewiesen werden können, spricht zusammen mit den serologischen Resultaten für die spezifische Erregernatur der isolierten Viren. Mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion und des Neutralisationstestes wurde bewiesen, daß sich der menschliche Organismus aktiv mit dem Antigen der Coxsackie A-Viren auseinandergesetzt hat. Es können nämlich bei der Herpangina beweisende Anstiege des Antikörpertiters festgestellt werden. Somit sind die Kriterien von RIVERS für die Virusnatur einer Krankheit erfüllt.

Tierversuche

In Anbetracht der Schwierigkeiten bei der Beimpfung von Säuglingsmäusen mit Cocksackieviren führten die Tierversuche nicht immer zu einem einwandfreien Ergebnis. Fehlerquellen liegen unter anderem in der Traumatisierung, der letalen Wirkung toxischer Substanzen und der Infektion mit anderen Mikroorganismen, da auf Grund des ausgebildeten Geruchsvermögens der Mäuse von Desinfektionsmaßnahmen der Haut meist Abstand genommen wird.

Bald nach der Beimpfung des Tiermaterials mit den Cocksackie A-Viren zeigen die Tiere eine gewisse Unlust zum Saugen. Etwa 30 - 40 Stunden später treten Strecklähmungen an den hinteren Extremitäten auf. Die Paresen ergreifen danach häufig auch die vorderen Extremitäten. Schließlich kommt es vorwiegend im Bereich der hinteren Körperhälfte zu schlaffen Lähmungen, außerdem zu schnappender Atmung und Apathie. Deutliche Entwicklungsstörungen sowie ein Zurückbleiben im Wachstum ist kennzeichnend für die infizierten Tiere. Der Spontanod tritt am 3. oder 4. Tag ein. Kurz vor und nach dem Exitus besteht ziemlich regelmäßig eine merkliche Zyanose der Tierkörper. Die toten Tiere findet man zumeist in Strecklage des Kadavers einschließlich der hinteren Extremitäten mit Zehenspreizung.

Zu den Fällen:

Bei der Herpangina-Epidemie in Parkwood isolierten HUEBNER und Mitarb. (1949) von klinisch Kranken die Stämme A₂, NIH 248 und NIH 233. Diese Typen sowie die Stämme der Patienten des erneuten Herpanginaausbruches in Parkwood (Juli 1950), Stämme weiterer Herpanginafälle im Gebiet von Washington, Viren von Rekonvaleszenten der Herpangina und solche aus Stühlen von 12 Personen, die mit den Herpanginakranken in Verbindung standen, kamen zur Untersuchung. In den Stühlen solcher Personen, die in keinem engen Kontakt zu den Kranken standen, wurden keine Viren gefunden. Auf drei bis vier Tage alte säugende Mäuse überimpft, riefen die Originalaufschwemmungen der Stuhlproben die charakteristischen klinischen Symptome (siehe oben) und histologischen Veränderungen (Beschreibung im Abschnitt Pathogenese) der Cocksackie A-Viren hervor. Später trennte man die isolierten Viren in die Typen H1, H2, H3 und H4, wobei sich die 1949 isolierten Stämme NIH 248 mit H1 und NIH 233 mit H2 als identisch erwiesen. Dazu kamen noch die Stämme High Point (A₄) und Dalldorf Typ 2.

Ein Tierversuch wurde nur dann als positiv gewertet, wenn außer den klinischen und histologischen Veränderungen beim Versuchstier das Virus aufeinanderfolgenden Mäusepassagen entstammte und dasselbe Virus durch eine nochmalige

Beimpfung der Säuglingsmäuse mit der Originalaufschwemmung wiedergefunden wurde.

Da es verschiedentlich schon zu Spontaninfektionen der Säuglingsmäuse gekommen war, wurden parallel mit den infizierten Würfen Blindpassagen mitgeführt. Dies geschah sowohl bei dem bekannten wie dem unbekannten Virusmaterial (BEEMAN und Mitarb. (1952) arbeiteten mit vier Kontrollserien).

Nach ähnlichen Gesichtspunkten wies PARROT (1950) bei 19 seiner 22 Herpanginafälle Coxsackie A-Viren nach.

Bei den Endemien im Sommer 1949 und 1950 in Jacksonville isolierten DAVID und Mitarb. von 12 ihrer 13 Herpangina-Patienten ein Virusagens, das pathogen für säugende Mäuse war.

JOHNSSON (1951) gelang es nur bei vier Herpanginakranken, die Bedingungen für die positive Klassifikation einer Coxsackie-A-Virus-Infektion zu erfüllen. Für erwachsene Mäuse erwies sich das isolierte Virus als apathogen. Ein erneuter Nachweis durch die Beimpfung mit dem Originalmaterial wurde erbracht.

KRAVIS (1951) kam zu analogen Resultaten.

Durch Untersuchungen von HUEBNER (1949 und 1950), PARROT (1950), KRAVIS (1951) und JOHNSSON (1951) konnten bei Herpangina-Endemien unter anderem Influenza A- und B-Virus, das Poliomyelitisvirus, hämolysierende Streptokokken, die Organismen der Plaut Vincent Flora (fusiforme Stäbchen und Spirillen), Diphtheriebakterien sowie das Herpes simplex-Virus als ursächliche Erreger ausgeschlossen werden.

Weitere Tierversuche von HUEBNER (1950): Berkefeld- und Seitzfilterrückstände von Muskelaufschwemmungen solcher Säuglingsmäuse, die mit neuen immunologischen Prototypen des Coxsackie-Virus infiziert worden waren, dienten zur intraperitonealen und intracerebralen Infektion von vier Wochen alten Mäusen, zur intraperitonealen und cornealen Infektion von Kaninchen, zur Beimpfung der Meerschweinchenplanta und zur intraperitonealen, intranasalen und intracerebralen Infektion von Rhesusaffen. Diese Versuche verliefen negativ. Der Erreger der Herpangina war nur für Säuglingsmäuse (Alter höchstens 12 bis 14 Tage) pathogen.

Zu Änderungen des Infektionsablaufes kommt es bei Säuglingsmäusen dann, wenn die Beimpfung zu früh erfolgt oder eine Impfsuspension mit zu hohem Virustiter verwendet wird.

Elektronenoptik und Ultrazentrifugation

BRIEFS (1952) und Mitarb. untersuchten die zwei Herpanginastämme A_2 und H3 im Elektronenmikroskop. Für die infektiösen Teilchen (Elementarkörper) fand man einen Durchmesser von 36 - 38 m μ . Die Sedimentationskonstante des Cox-sackie A-Virus betrug annähernd 150 S für die Stämme A_2 und H3 (BRIEFS 1952).

Eikultur

Coxsackieviren wurden vielfach auf Bruteier verimpft. Bei B-Stämmen konnte keine Vermehrung beobachtet werden (SHAW 1952, GODENNE 1952), ebenso nicht beim Typ A_1 . HUEBNER gelang es mit Hilfe von Wechselfassagen (Maus - Ei - Maus) den Dalldorf-Typ A_2 in 10 aufeinanderfolgenden Dottersackpassagen fortzuzüchten. SHAW (1952) gelang es einmal, den Typ A_4 und zweimal den Typ A_2 in 8 fortlaufenden Eipassagen zu züchten. GODENNE (1952) züchtete in Bruteiern den Typ A_8 bis zur 5. Passage, den Typ A_2 und den Typ A_{10} bis zur 3. Passage und die Typen A_3 und A_5 bis zur 2. Passage.

Gewebekultur

SLATER (1950) züchtete den Minnesota-1-Stamm (A_1) erfolgreich über 24 Passagen auf embryonalen Mäusezellen (auf intestinalen Gewebezellen, Hirngewebezellen, einer Mischung aus Muskel-, Leber- und Milzzellen und Muskelzellen allein). Von 13 verschiedenen Coxsackiestämmen (10 Typen der Gruppe A und drei Typen der Gruppe B) erwies sich der Typ A_2 bei SHAW (1952) für Hühnerembryonen als pathogen. Histologisch ergab sich eine hyaline Degeneration der quergestreiften Muskulatur wie bei den infizierten Säuglingsmäusen und keine Läsionen im Zentralnervensystem. Dieser Stamm sowie der Stamm A_4 vermehrten sich auch in vitro auf embryonalem Hühnergewebe. WELLER (1953) konnte den Typ A_4 im embryonalen menschlichen Hirngewebe zur Vermehrung bringen.

Organexplantate: Nach Denervieren der Skelettmuskulatur erwachsener Mäuse sinkt der Gehalt an Phosphorylase und Phosphoglucomutase auf den niedrigen Stand embryonaler Muskulatur ab. Beimpft man so behandelte Muskelpräparate mit Coxsackieviren, so kommt es zur Virusmultiplikation (ROWE 1953). Am stärksten vermehrten sich die Stämme A_3 und H3, doch zeigten alle sieben geprüften Typen der A-Gruppe eindeutige Vermehrung.

Serologie

Zur serologischen Diagnose der Herpangina kann man den Neutralisationstest und die Komplementbindungsreaktion anwenden. Hämagglutinationsreaktionen lassen sich mit den Coxsackie A-Viren nicht durchführen (VIVELL und GAEDEKE (1952)).

Der Neutralisationstest beruht auf der Reaktion von typenspezifischen neutralisierenden Antikörpern mit homologen Antigenen. Zur Durchführung des Testes wird dem Patienten mindestens zweimal Blut zur Serumgewinnung entnommen, das erste Mal zu Beginn der Krankheit und ein zweites Mal nach ca. drei Wochen. Die beiden Seren werden mit einer Virussuspension, die nach Verimpfung des infektiösen Materials der Patienten auf Mäuse von späteren Mäusepassagen gewonnen wird, versetzt und Säuglingsmäusen eingepflegt. Bei den Versuchstieren, die mit dem Gemisch aus erster Serumprobe + Antigen behandelt wurden, geht die Infektion an. Die Säuglingsmäuse der zweiten Versuchsreihe (Beimpfung mit Gemisch aus zweiter Serumprobe + Antigen) erkrankten nicht, weil sich vier Wochen nach der Infektion neutralisierende Antikörper im Patientenserum befinden. Der Neutralisationstest hat vor allem wissenschaftlichen Wert. Er nimmt viel Zeit in Anspruch, stellt hohe Anforderungen an das Personal und ist ziemlich kostspielig.

Die Komplementbindungsreaktion mit dem Coxsackievirus-Antigen wird nach demselben Prinzip wie die Wassermannsche Reaktion ausgeführt. Man benötigt 0,25 ccm Patientenserum, 0,25 ccm Antigen, 0,5 ccm Komplement und 0,5 ccm hämolytisches System. Die zweite Serumprobe wird dem Patienten etwas später als beim Neutralisationstest entnommen, da die Bildung der komplementbindenden Antikörper später als die der neutralisierenden erfolgt.

Bei älteren Patienten können evtl. schon vor dem Ausbruch der Herpangina Antikörper im Blutserum nachgewiesen werden, dann nämlich, wenn die Kranken bereits früher einmal mit dem Coxsackie A-Virus in Berührung gekommen waren, ohne daß sich dann eine vollständige Immunität ausbildete. In diesen Fällen erfolgt im Anschluß an die Neuinfektion ein Anstieg des Antikörpertiters. Der Anstieg der Immunkörper kann quantitativ verfolgt werden. Er muß mindestens das Vierfache des Ausgangswertes betragen, um als beweisend für eine aktive Auseinandersetzung des menschlichen Körpers mit dem Erreger zu gelten. Die alleinige Isolierung des Coxsackie A-Virus aus dem Untersuchungsmaterial der Patienten ohne die Ausbildung von Antikörpern bzw. den beweisenden Anstieg der homologen Antikörpertiter beweist noch nicht das Vorliegen einer Herpangina-Infektion, da das Virus auch passiv den Wirtsorganismus zu passieren vermag.

Zur Typendifferenzierung des Coxsackie-Virus kann außer dem Neutralisationstest mit typenspezifischen Immunseren und serologischen Kreuzversuchen mit Komplementbindungsreaktionen noch eine dritte von MELNICK und KRAFT (1950) angegebene Methode verwendet werden: Gravide Mäuse werden mit Teststämmen des Virus immunisiert, wodurch die Säuglingsmäuse von der Mutter eine passive Immunität gegen den betreffenden Typ erhalten. Diese Säuglingsmäuse werden dann mit dem zu prüfenden Virusstamm beimpft. Die

Typenbestimmung erfolgt auf Grund des Auftretens von Krankheitserscheinungen bei den Tieren: Bei Typengleichheit von Teststamm und Versuchsstamm erkranken sie nicht.

Beim Neutralisationstest kommt es bei vielen Typen zu unspezifischen, wenn auch meist geringfügigen Mitreaktionen bei der Differenzierung. Kreuzreaktionen wurden bei den von Herpangina-Fällen isolierten Typen u. a. festgestellt bei:

A₃ mit A₈; A₅ mit Texas 12 (B₄); A₁₂ mit A₅ (CONTRERAS 1952) und A₈ mit A₁₂: regelmäßig (SICKLES 1955).

Bei der Komplementbindungsreaktion werden neben den typenspezifischen Antikörpern auch heterotypische, gegen andere Typen der Coxsackie A-Gruppe gerichtete Antikörper, gebildet. Dies zeigt an, daß die Herpangina-Viren ein gemeinsames Gruppenantigen besitzen.

Methoden zur Trennung von Mischstämmen - (es wurden schon bis zu drei Stämme von ein und demselben Patienten isoliert)- wurden von CONTRERAS (1952) angegeben.

Zu den serologisch untersuchten Fällen von Herpangina:

BEEAMAN und Mitarb. (1952) differenzierten die isolierten Viren der beiden Herpanginaausbrüche in Parkwood.

Angewandte Differenzierungsmethoden:

A) Der Neutralisationstest

1. Unbekannte Viren in Reaktion mit bekannten Standardseren.
2. Unbekannte Seren in Reaktion mit bekannten Standardviren.

Bei allen Fällen kam es zur spezifischen und nirgends zu einer heterologen Antigen-Antikörperreaktion.

B) Die Komplementbindungsreaktion. Bei der ersten Versuchsreihe (analog den beiden Neutralisationstests) kam es in 89 %, bei der zweiten Versuchsreihe in 86 % der Fälle ausschließlich zur spezifischen Antigen-Antikörperreaktion.

Im Verlauf jeder neuen Virusisolierung wurde ein homologes Antiserum hergestellt und gegen den eigenen Stamm getestet. Bei der überwiegenden Mehrheit der Herpanginapatienten wurde im Serum ein Anstieg der typenspezifischen Antikörper gegen den eigenen Stamm beobachtet. Der Titeranstieg gegen heterologe Typen war meist bedeutend geringer.

PARROT und Mitarb. (1951) isolierten bei 17 Herpanginapatienten die Typen H1 - H4. Beim Vergleich zwischen den neutralisierenden Antikörperwerten im akuten und im Stadium der Rekonvaleszenz wurde ein Anstieg bis zum Hundert-

fachen des Ausgangswertes beobachtet.

Die Ausbildung bzw. den Anstieg von Antikörpertitern bei Herpanginakranken beobachteten ferner DAVID und Mitarb. (1951), JOHNSSON (1953), KRAVIS und Mitarb. (1953) und BETKE (1953).

Zur Pathogenese und Histopathologie der Herpangina

Histopathologie

Alle Herpangina-Viren rufen in der Skelettmuskulatur von Säuglingsmäusen dieselben patho-histologischen Veränderungen hervor. Es handelt sich um Läsionen, die auf eine wachsige oder hyaline Nekrose zurückzuführen sind. Das mikroskopische Bild gleicht dem der Zenkerschen Degeneration. Vornehmlich werden die Extremitäten, die langen Rückenmuskeln und die Mm. pectorales befallen. Makroskopisch erscheinen diese auffallend verhärtet, angeschwollen und anämisch.

Histologisch erkennt man zuerst eine Vermehrung der Muskel- und Sarkolemmkerne. Die betreffenden Faserabschnitte schwellen an, die Längs- und Querstreifung innerhalb dieser Bezirke ist aufgehoben. Durch Kariorrhesis und Kariolysis verschmilzt das Gewebe und eine Verdichtung und Homogenisierung dieser Partien setzt ein. Mit zunehmender Schwellung der gesamten Muskelfaser tritt ein zellarmes, interstitielles Oedem auf. Die degenerativen Prozesse laufen zeitlich nicht in derselben Reihenfolge ab und sind ferner nicht gleichmäßig verteilt, so daß verschiedene Grade nekrobiotischer Veränderungen in ein und demselben Muskelabschnitt vorherrschen können. Neben der Phagocytose der Auflösungsprodukte und weiteren Zerfallsvorgängen sind schon frühzeitig Anzeichen der Regeneration feststellbar. Die Entzündungserscheinungen sind durch die nekrobiotischen Veränderungen und nicht durch den Erreger bedingt. Zu einer Mitbeteiligung des Zentralnervensystems sowie visceralen Erscheinungen kommt es nicht.

Über Ausnahmen berichteten JOHNSSON und LUNDMARK (1955), die bei zwei Tieren Leberläsionen und verschiedenartige Veränderungen in den Lungen nach Cocksackie A-Infektion sahen, GODMAN und Mitarb. (1952) beobachteten Zerstörungen im Myocard sowie VIVELL und GAEDEKE (1952) sekundäre Glomerulonephrose.

Über dieselben Muskelveränderungen bei Säuglingsmäusen nach Infektion mit Herpanginoviren berichteten PARROT (1950), HUEBNER (1951), KRAVIS (1951) und JOHNSSON (1951).

Die Infektiosität des Virus

Über Isolierungen von Herpanginoviren wurde aus allen Erdteilen und nahezu bei allen Menschenrassen berichtet. Die Infektionstüchtigkeit der Erreger bleibt außerhalb des Organismus lange bestehen. Gegen eine Reihe von Desinfektionsmitteln sind die Herpanginoviren weitgehend resistent.

Die Ansteckung erfolgt meist durch direkten Kontakt, z. B. durch Tröpfcheninfek-

tion. Über familiäre Häufungen der Herpangina-Infektionen berichteten HUMBERT und Mitarb. (1947), PARROT und Mitarb. (1951), DAVID (1951), HUEBNER (1951), COLE (1951), JOHNSON und Mitarb. (1952) sowie KRAVIS (1953). Es kommt nicht stets zu manifesten Erkrankungen, doch ließ sich in der Regel der jeweilige Virustyp bei den einzelnen Mitgliedern der Familie nachweisen.

Trotz weiter Verbreitung der Herpanginoviren und der oft nicht ausreichenden Immunität der Bevölkerung erkranken dennoch meist nur relativ wenige Personen. SCHLACK (1953) vermutet, daß bestimmte Umweltfaktoren zur Auslösung der Erkrankung erforderlich sind, da er häufig intensive Sonnenbestrahlung den Infektionen vorausgehen sah.

Virusausbreitung - Organmanifestation

Die Erreger der Herpangina dringen gewöhnlich durch den Verdauungstrakt ein. Schon frühzeitig erfolgt die Ausschüttung des Virus in die Blutbahn. Die Untersuchungen von BERGER und Mitarb. (1952) sowie von FREUDENBERG und Mitarb. (1952) bestätigten das Auftreten einer Virämie. Das Virus kann am zweiten oder dritten Tag im peripheren Blut nachgewiesen werden. Aus dem Blut gelangt das Virus in die Muskulatur, wo es günstige Vermehrungsbedingungen findet und die charakteristischen myodegenerativen Prozesse hervorruft. KAUSCHE und Mitarb. (1952) vermuten, daß sich die Coxsackieviren in enger Anlehnung an das eiweißproduzierende System der Wirtszelle vermehren.

Heilungsverlauf

Im Stadium der Virämie kommt es zu einem engen Reaktionskontakt der Herpanginaerreger mit den Antikörperbildungsstätten. Von diesen nehmen die immunbiologischen Vorgänge im Sinne einer Autosterilisation ihren Ausgang. Gleichzeitig mit der Abnahme der Menge und Virulenz der vorhandenen Viren kommt es in den degenerativ veränderten Muskelabschnitten zur Entzündung und zu regenerativen Vorgängen mit Kernhypertrophie, Verlängerung der Muskelfasern und dem Auftreten von Riesenzellen. Später resultiert eine Narbe mit reicher Bindegewebsneubildung.

Fremd- sowie Selbstinterferenz bei Coxsackie A-Typen wurden weder experimentell noch bei natürlichen Infektionen (MELNICK und Mitarb. 1950, LOEFFLER 1958) beobachtet.

Immunologie

Bei der Geburt besitzt der Säugling den Coxsackie-Virus-Antikörperspiegel der Mutter, der während der Stillperiode aufrechterhalten wird (MELNICK und Mitarb. (1950) fanden bei 80 % der untersuchten Säuglinge neutralisierende Coxsackie-

Virus-Antikörper), Nach beendeter Stillperiode erfolgt ein starker Abfall des Antikörpertiters und die Anfälligkeit für eine Herpangina-Infektion nimmt zu. Im späteren Kindesalter werden Coxsackie-Virus-Antikörper meist durch inapparente Infektionen erworben. Oft entsteht eine völlige Immunität allen Herpanginatypen gegenüber. Der durchschnittliche Antikörperspiegel Erwachsener spricht für einen hohen Durchseuchungsgrad (MELNICK (1951), KELLER und Mitarb. (1952) sowie VIVELL und Mitarb. (1952)).

Die Ausbildung neutralisierender Antikörper erfolgt im Fall einer akuten Infektion kurz nach Krankheitsbeginn. Sie erreichen rasch einen hohen Titer, der einige Monate bestehen bleibt, dann zwar absinkt, aber jahrelang, vielleicht sogar das ganze Leben lang nachweisbar bleibt. Die Ausbildung komplementbindender Antikörper erfolgt meist später (nach ca. 14 Tagen) als die der neutralisierenden. Sie erreichen schnell ihren Maximaltiter und sinken langsam im Verlauf einiger Monate ab. Zugleich mit dem Anstieg der homogenen erfolgt aber auch ein solcher der heterologen Antikörper, die von früheren latenten oder auch manifesten Infektionen herkommen.

Das Virus kann gewöhnlich nur etwa einen Monat lang aus dem Organismus der Kranken isoliert werden. Ausnahmen fanden COLE (1951) und HUEBNER (1952) - (bis zu einer Dauer von 76 Tagen Nachweisbarkeit des Virus).

Rezidive können nicht vom gleichen Virustyp wie bei der Erstinfektion, sondern nur von einem immunologisch differenten Typ hervorgerufen werden (BIELING (1952), WINDORFER und SCHRICKER (1955)). Bei aufeinanderfolgenden Epidemien in ein und demselben Gebiet läßt sich in der Regel ein Typenwechsel feststellen (HUEBNER (1951) und VIVELL (1956)).

ZUSAMMENFASSUNG

An einer Herpangina erkranken vorwiegend Kinder. Unter Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen setzt die epidemisch in den Spätsommermonaten auftretende Infektionskrankheit akut ein. Etwa einen Tag nach Krankheitsbeginn erscheinen sagoartige Effloreszenzen auf den Gaumenbögen, der Uvula und dem weichen Gaumen. Die Bläschen, die von einem roten Hof umgeben sind, platzen oft schon nach Stunden und bilden kleine, fibrinbedeckte Ulcerationen. Unter Nachlassen der Allgemeinerscheinungen heilen diese nach ca. einer Woche spontan ab. Die Krankheit kann leicht mit der Herpes-Angina verwechselt werden, die durch das Herpes simplex-Virus verursacht wird. Die Therapie beschränkt sich naturgemäß auf symptomatische Maßnahmen. Die Prognose ist absolut günstig.

Ätiologisch kommen die 1947 von DALLDORF und SICKLES entdeckten Coxsackie A-Viren mit Ausnahme des Typs A₁ in Betracht.

Die Diagnose "HERPANGINA" kann nur dann gestellt werden, wenn

1. das klinische Bild eindeutig ist,
2. das vom Patienten isolierte Virus ausschließlich für Säuglingsmäuse und -hamster pathogen ist und
3. beim Kranken die Ausbildung bzw. der beweisende Anstieg typenspezifischer Antikörper erfolgt.

Die Coxsackie A-Infektion ruft in der quergestreiften Muskulatur von Säuglingsmäusen das Bild der Zenkerschen Degeneration hervor.

LITERATURVERZEICHNIS

- BALDUCCI, D., D.A.J. TYRRELL and C.H. STUART-HARRIS: Complement fixing antigens of Herpes simplex virus.
Arch. Virusforschg. VII, 28 (1956).
- BEEMAN, E. A.: Studies in man of neutralizing antibodies against group A (Herpangina) Coxsackieviruses Amer. J. Hyg. 56, 215 (1952).
- BEEMAN, E. A. and R. J. HUEBNER: Evaluation of serological methods for demonstrating antibody responses to group A Coxsackie (Herpangina) viruses. J. Immunol. 68, 663 (1952).
- BEEMAN, E. A., R. J. HUEBNER and R. M. COLE: Studies of Coxsackie viruses. Laboratory aspects of group A viruses.
Amer. J. Hyg. 55, 83 (1952).
- BEEMAN, E. A., R. H. PARROT and R. M. COLE: Simultaneous occurrence of two immunological types of group A Coxsackie viruses in a case of Herpangina. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 78, 295 (1951).
- BERGER, E., E. FREUDENBERG und F. ROULET: Zur Kenntnis der Coxsackie-Virus (C-Virus)-Infektionen. Ann. paediatr. 179, 65 (1952).
- BETKE, K., H. RICHARZ, H. SCHUBOTKE und O. VIVELL: Beobachtungen zu Krankheitsbild, Pathogenese und Aetiologie der akuten erworbenen hämolytischen Anämie (Lederer-Anämie). Klin. Wschr. 31, 373 (1953).
- BIELING, R.: Die europäische Welle von Coxsackie-Virus-Infektionen 1951. Dtsch. med. Wschr. 77, 1029 (1952).
- BIELING, R.: Systematische und ätiologische Untersuchungen auf dem Virusgebiet. Wien. klin. Wschr. 64, 481 (1952).
- BIESA LSKI, P.: Über Viruserkrankungen im Mund- und Rachenbereich. Zschr. f. Laryng. Rhin. u. Otol. 33, 54 (1954).
- BREESE, S. S. and A. BRIEFS: Certain physical properties of a Herpangina strain and a Pleurodynia strain of Coxsackie virus.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 83, 119 (1953).

- BRIEFS, A., S. S. BREESE, J. WARREN and R. J. HUEBNER: Physical properties of two group A Cocksackie (Herpangina) viruses, when propagated in eggs and mice as determined by ultracentrifugation and electron microscopy. *J. Bacter.* 64, 237 (1952).
- CASALS, J., P. K. OLITSKY and L. C. MURPHY: Haemagglutination and complement fixation with Type I and II Albany strains of Cocksackie viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 72, 636 (1949).
- CHEEVER, S.: Multiplication of Cocksackie viruses in adult mice exposed to Roentgen radiation. *J. Immunol.* 71, 431 (1953).
- COLE, R. M., J. A. BELL, E. A. BEEMAN and R. J. HUEBNER: Studies of Cocksackie viruses: Observations on epidemiological aspects of group A viruses. *Amer. J. Publ. Health* 41, 1342 (1951).
- CROWELL, R. L. and T. J. SYVERTON: The viral range in vitro of a malignant human epithel cell (Strain He La Gey). IV. The cytopathogenicity of C-viruses. *J. Immunol.* 74, 169 (1955).
- DALLDORF, G.: Die Viren der Cocksackie-Gruppe. *Münch. med. Wschr.* 94, 2113 (1952).
- DALLDORF, G.: The Cocksackie viruses. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 26, 329 (1950).
- DALLDORF, G. and R. GIFFORD: Clinical and epidemiologic observations of Cocksackie virus infections. *N. England J. Med.* 244, 868 (1951).
- DALLDORF, G.: Neuropathogenicity of group A Cocksackie viruses. *J. Exper. Med.* 106, 69 (1957).
- DAVID, J. K., D. LEAVITT and B. P. HOWITT: Vesicular Pharyngitis. Its relationship to the Cocksackie group of viruses. *Pediatrics* 8, 672 (1951).
- FLAMM, H.: Untersuchungen über diaplazentare Übertragung des Cocksackie-Virus. *Schweiz. Zschr. Path.* 18, 16 (1955).
- FREUDENBERG, E., F. ROULET und R. NICOLE: Kongenitale Infektion mit Cocksackie Virus. *Ann. paediatr.* 178, 150 (1952).

- GAEDEKE, R. : Vergleichende morphologische und chemische Muskelbefunde bei Säuglingsmäusen und -meerschweinchen nach experimenteller Infektion mit Viren der Cocksackie A Gruppe. Klin. Wschr. 30, 1040 (1952).
- GAEDEKE, R. und H. WALTENBERGER: Histologische, histochemische und chemische Untersuchungen an der Skelettmuskulatur von Säuglingsmäusen und saugenden Meerschweinchen. zur Frage der Pathogenität von Cocksackie A-Viren. Z. Naturforschg. 7b, 524 (1952).
- GIFFORD, R. and G. DALLDORF: Creatinine, potassium and virus content of the muscles following infection with the Cocksackie group of viruses. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 71, 589 (1949).
- GIFFORD, R. and G. DALLDORF: The morbid anatomy of experimental Cocksackie virus infection. Amer. J. Path. 27, 1047 (1951).
- GODENNE, M. O. and E. C. CURNEN: Propagation of Cocksackie virus on the Chorioallantoic membrane of embryonated eggs. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 81, 81 (1952).
- GODMAN, G. C., H. BUNTING and J. L. MELNICK: The histopathology of Cocksackie virus infection in mice. I. Morphologic observations with four different viral types. Amer. J. Path. 28, 223 (1952).
- GUILLERMO, C., V. H. BARNETT and J. L. MELNICK: Identification of Cocksackie virus by immunological methods and their classification into 16 antigenically distinct types. J. Immunol. 69, 395 (1952).
- HIMMELWEIT, F., G. M. FINDLAY and E. M. HOWARD: The size of Cocksackie virus as estimated by filtration through Gradicol membranes. Brit. J. Exper. Path. 31, 809 (1950).
- HOWITT, B. F. : Recovery of the Cocksackie group of viruses from human sources. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 73, 443 (1950).
- HOWITT, B. F. and V. J. NICHOLS: Inoculation of cynomolgus monkeys with Cocksackie virus alone, combined or with poliomyelitis virus. J. Immunol. 68, 599 (1952).

- HUEBNER, R. J., C. ARMSTRONG, E. A. BEEMAN and R. M. COLE: Studies of Cocksackie virus. Priliminary report on occurrence of Cocksackie virus in a southern Maryland community. J. Amer. Med. Assoc. 144, 609 (1950).
- HUEBNER, R. J., R. M. COLE, J. A. BEEMAN and J. H. PEERS: Herpangina. Etiological studies of a specific infectious disease. J. Amer. Med. Assoc. 145, 628 (1951).
- HUEBNER, R. J., E. A. BEEMAN, R. M. COLE, P. M. BEIGELMANN and J. A. BELL: The importance of Cocksackie viruses in human disease, particularly Herpangina and epidemic Pleurodynia. N. England J. Med. 247, 249 (1952).
- HUEBNER, R. J., S. E. RANSOM and E. A. BEEMAN: Studies of Cocksackie virus. Adaptation of a strain to chick embryos. Publ. Health Rep. 65, 803 (1950).
- HUEBNER, R. J., J. A. RISSER, J. A. BELL, E. A. BEEMAN, P. M. BEIGELMANN and J. C. STRONGI: Epidemic Pleurodynia in Texas. N. England J. Med. 248, 267 (1953).
- HUEBNER, R. J., E. A. BEEMAN, R. M. COLE, P. M. BEIGELMANN and J. A. BELL: Medical Progress: The importance of Cocksackie viruses in human disease, particularly Herpangina and epidemic Pleurodynia (Concluded). N. England J. Med. 247, 285 (1952).
- HUMBERT, W. C., C. B. TUCKER, K. T. MOSLEY and L. K. BISHOP: An epidemic of an acute Meningoencephalitis in Giles County Tennessee. Amer. J. Publ. Health 37, 564 (1947).
- JOHNSSON, T. and J. LINDAHL: Herpangina. A clinical and virological study. Arch. Virusforschg. V, 96 (1952).
- JOHNSSON, T.: Laboratory infections with Cocksackie virus. Arch. Virusforschg. V, 250 (1953).
- JOHNSSON, T.: Family infections by Cocksackie viruses. Arch. Virusforschg. V, 384 (1954).
- JOHNSSON, T.: Occurrence of Cocksackie viruses. Infections in an epidemic of Poliomyelitis. VI, 216 (1955).
- JOHNSSON, T.: Simultaneous recovery of two or more immunological Cocksackie viruses from the same patient. Arch. Virusforschg. VI, 242 (1955).

- JOHNSSON, T. and C. LUNDMARK: A histopathological study of Cocksackie virus infections in mice. Arch. Virusforschg. VI, 262 (1955).
- JOHNSSON, T.: The occurrence of Cocksackie virus in a hospital material of paralytic Poliomyelitis, aseptic Meningitis and a miscellaneous group of diseases. Arch. Virusforschg. VI, 250 (1955).
- JOHNSSON, T., B. JOENSSON, E. LYCKE and B. WICTORIN: Studies of an epidemic of aseptic Meningitis associated with Cocksackie and ECHO viruses. Arch. Virusforschg. VII, 384 (1957).
- KAUSCHE, G. A. und H. HOFFMANN-BERLING: Die Nucleinsäureverteilung im mit Cocksackie-Virus beimpften Mäusemuskel. Z. Naturforschg. 7b, 518 (1952).
- KELLER, W. und O. VIVELL: Weitere Untersuchungen über das Vorkommen der Cocksackie-Virus-Infektionen in Deutschland. Klin. Wschr. 30, 289 (1952).
- KELLER, W. und O. VIVELL: Über das Vorkommen von Cocksackie-Virus-Infektionen in Deutschland. Klin. Wschr. 29, 744 (1951).
- KILBOURNE, E. D. and F. L. HORSFALL, Jr.: Lethal infection with Cocksackie viruses of adult mice given Cortisone. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 77, 135 (1951).
- KLOENE, W.: Untersuchungen über Antikörper gegen Cocksackie-viren. Dtsch. med. Wschr. 77, 181 (1952).
- KLOENE, W.: Der Nachweis menschenpathogener Virusarten mittels der Gewebekultur. Handbuch der Virusforschung IV. Band, 1958, S. 247. Springer Verlag, Wien.
- KOEPPE, H. W. und W. ROHDE: Klinische und virologisch-serologische Beobachtungen bei Cocksackie Virus-Infektionen. Zschr. inn. Med., Leipzig 8, 1053 (1953).
- KRAFT, L. M. and J. L. MELNICK: Immunological reactions of the Cocksackie-viruses. J. Exper. Med. 92, 483 (1950).
- KRAFT, L. M. and J. L. MELNICK: Complement fixation tests with homologous and heterologous types of Cocksackie virus in man. J. Immunol. 68, 297 (1952).

- KRAFT, L. M. and J. L. MELNICK: Quantitative studies of the virus-host, Relationship in Chimpanzees after inapparent infection with Cocksackie virus. II. The development of Complementfixing antibodies. J. Exper. Med. 97, 401 (1953).
- KRAVIS, L. P., K. HUMMELER, M. M. SIGEL and H. J. LECKS: Herpangina: Clinical and laboratory aspects of an outbreak caused by group A Cocksackie viruses. Pediatrics 11, 113 (1953).
- LEPINE, P., L. CHAUMONT und J. BLUSSON: Empfindlichkeit der Meriones gegenüber den Cocksackieviren. Ann. Inst. Pasteur, Paris 82, 648 (1952).
- LEVINE, H. D., S. O. HOERR and J. C. ALLANSON: Vesicular Pharyngitis and Stomatitis. J. Amer. Med. Assoc. 112, 2020 (1939).
- LOEFFLER, H.: Die Cocksackie-Virusgruppe. Handbuch der Virusforschung IV. Band, 1958, S. 631. Springer Verlag, Wien.
- MAGNUS, H.: The Cocksackie group of viruses and the clinician. Acta med. Scand. 146, 59 (1953).
- MELNICK, J. L. and A. S. KAPLAN: Dual antibody response to Cocksackie and Poliomyelitis viruses in patients with paralytic Poliomyelitis. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 74, 812 (1950).
- MELNICK, J. L. and N. LEDINKO: Immunological reactions of the Cocksackie viruses. J. Exper. Med. 92, 463 (1950).
- MELNICK, J. L., N. A. CLARKE and L. M. KRAFT: Immunological reactions of the Cocksackie viruses. III. Cross protection tests in infant mice born of vaccinated mothers. Transfer of immunity through the milk. J. Exper. Med. 92, 499 (1950).
- MELNICK, J. L. and N. LEDINKO: Infection of Cynomolgus monkeys with the Ohio-type of Cocksackie virus. J. Immunol. 64, 101 (1950).
- MELNICK, J. L.: Studies on Cocksackie viruses: Properties, immunological aspects and distribution in nature. Bull. N. Y. Acad. Med. 26, 342 (1950).

- MELNICK, J. L. and N. LEDINKO: Social serology; antibody levels in normal young population during an epidemic of Poliomyelitis. *Federat. Proc.* 9, 387 (1950).
- MELNICK, J. L., J. T. RIORDAN, E. C. CURNEN and A. D. MACRAE: Tissue culture pathogenic agents other than Poliomyelitis virus isolated from cases of suspected Poliomyelitis. *Federat. Proc.* 12, 454 (1953).
- MELNICK, J. L. and A. S. KAPLAN: Quantitative studies of the virus-host relationship in Chimpanzees after inapparent infection with Cocksackie viruses. I. The virus carrier state and the development of neutralizing antibodies. *J. Exper. Med.* 97, 367 (1953).
- MELNICK, J. L., M. RHIAN, J. WARREN and S. S. BREESE: The size of Cocksackie viruses and Lansing poliomyelitis virus determined by sedimentation and ultrafiltration. *J. Immunol.* 67, 151 (1951).
- PAPPENHEIMER, A. M., L. J. KUNZ and S. RICHARDSON: Excretion of Cocksackie virus (Conn. No. 5 strain) in the urine of infected mice. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 77, 405 (1951).
- PAPPENHEIMER, A. M., J. B. DANIELS, F. S. CHEEVER and T. H. WELLER: Lesions caused in suckling mice by certain viruses isolated from cases of so-called nonparalytic Poliomyelitis and of Pleurodynia. *J. Exper. Med.* 92, 169 (1950).
- PARROT, R. H., J. ROSS, F. C. BURKE and E. C. RICE: Herpangina. Clinical studies of a specific infectious disease. *N. England J. Med.* 245, 275 (1951).
- QUIGLEY, J. J.: Ultrafiltration and ultracentrifugation studies of Cocksackie virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 72, 434 (1949).
- ROBINSON, L. K.: Effect of heat and of pH on strains of Cocksackie viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 75, 580 (1950).
- ROHDE, W.: Funktionelle Zusammenhänge zwischen Theilervirus, Poliomyelitis- und Cocksackie-Infektionen. *Zschr. inn. Med., Leipzig* 7, 642 (1952).
- ROWE, W. P.: Propagation of group A Cocksackie viruses in denervated adult mouse muscle. *Science* 117, 710 (1953).

- SCHIFF, E. : Angina herpetica und Masern.
Ann. paediatr. 178, 161 (1952).
- SCHLACK, H. : Herpesangina und Stomatitis herpetica. Epidemiologische Beobachtungen in Stuttgart.
Dtsch. med. Wschr. 78, 213 (1953).
- SCHULZ, R. : Die Meningitis myalgica und die Herpangina im Gefolge der Bornholmer Krankheit.
Med. Klin. 52, 338 (1957).
- SHAW, E. : Cultivation of Cocksackie virus in embryonated eggs and chick tissue cultures.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 79, 718 (1952).
- SHAW, E., J. L. MELNICK and E. C. CURNEN: Infection of laboratory workers with a virus pathogenic for infant mice.
Ann. Int. Med. 33, 32 (1950).
- SICKLES, G. M. and G. DALLDORF: Serologic differences among strains of the Cocksackie group of viruses.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 72, 30 (1949).
- SICKLES, G. M., M. MUTTERER, P. FEORINO and H. PLAGER: Recently classified types of Cocksackie virus, group A. Behavior in tissue culture. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 90, 529 (1955).
- SLATER, E. A. and J. T. SYVERTON: The cultivation of Cocksackie virus.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 74, 509 (1950).
- STANLEY, N. F., D. C. DORMAN and J. PONSFORD: Antibodies to Cocksackie viruses in pooled human serum.
Austral. J. Exper. Biol. 31, 17 (1953).
- STANLEY, N. F. and D. C. DORMAN: Group A Cocksackie viruses isolated from cases of Poliomyelitis.
Austr. J. Exper. Biol. 31, 9 (1953).
- STANLEY, N. F., D. C. DORMAN and J. PONSFORD: Studies on Australian strains of Cocksackie viruses (group A and B).
Austr. J. Exper. Biol. 31, 21 (1953).
- STANLEY, N. F., D. C. DORMAN and J. PONSFORD: A hitherto undescribed group of Cocksackie viruses with an outbreak of Encephalitis. Austr. J. Exper. Biol. 31, 31 (1953).

- STANLEY, N. F., L. HAYES and D. C. DORMAN: Suckling mouse viruses in New South Wales. Their relationship to the Cocksackie group of viruses. *Austr. J. Exper. Biol.* 29, 367 (1951).
- STANLEY, N. F. : Attempts to demonstrate interference between Cocksackie and Poliomyelitis viruses in mice and monkeys. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 81, 430 (1952).
- STULBERG, C. S., R. SCHAPIRA and C. R. EIDAM: Comparative characteristics of two Cocksackie viruses in tissue culture. *J. Immunol.* 72, 107 (1954).
- SYVERTON, J. T., A. A. WERDER, J. FRIEDMAN, F. J. ROTH Jr., A. B. GRAHAM and O. J. MIRA: Cortisone and Roentgen radiation in combination as synergistic agents for production of lethal infections. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 80, 123 (1952).
- TEUSCH, W. : Herpangina. Symptom oder Krankheit. *Med. Mschr. Stuttgart* 7, 180 (1953).
- VIVELL, O., R. GAEDEKE, D. ROLAND und K. SIVERS: Klinische, virologische und pathologisch-anatomische Beobachtungen bei Cocksackie-Virus-Infektionen. *Dtsch. med. Wschr.* 77, 983 (1952).
- VIVELL, O. : Zur Epidemiologie der Cocksackie-A-Virus-Infektionen in Deutschland. *Dtsch. med. Wschr.* 81, 405 (1956).
- VIVELL, O. und K. OSTER. Über die diagnostische und klinische Bedeutung der Cocksackie-Komplementbindungsreaktion. *Ärztl. Wschr.* 8, 58 (1953).
- VIVELL, O. und R. GAEDEKE: Die Viren der Cocksackiegruppe. *Erg. Hyg.* 27, 512 (1952).
- VIVELL, O. und J. SCHAIRER: Typenbestimmungsversuche bei in Deutschland isolierten Cocksackie-Virus-Stämmen. *Arch. Virusforschg.* V, 84 (1952).
- VIVELL, O. : Typenbestimmungen bei in Deutschland in den Jahren 1951 bis 1954 isolierten Cocksackie-Virusstämmen der A Gruppe. *Arch. Virusforschg.* VI, 329 (1955).
- WELLER, T. H., F. C. ROBBINS, M. B. STODDARD and G. L. FLORENTINO: Propagation of Cocksackie virus in cultures of human tissues. *J. Immunol.* 71, 92 (1953).

- WINDORFER, A. und H. SCHRICKER: Das klinische Bild der Herpangina.
Dtsch. med. Wschr. 80, 369 (1955).
- WINDORFER, A. und H. SCHRICKER: Über typische und rudimentäre Verlaufsformen der Bornholmer Krankheit.
Med. Klin. 49, 1069 (1954).
- ZAHORSKY, J.: Herpetic sore throat. South. Med. J. 13, 871 (1920).
- ZAHORSKY, J. and T. ZAHORSKY: Synopsis of Pediatrics, St. Louis,
C. V. Mosby Company, 1934.
- ZISCHINSKI, H. und H. MORITSCH: Über Herpangina.
Wien. klin. Wschr. 68, 779 (1956).
- ZWEYMUELLER, E.: Schwere Haut-Muskelerkrankung unter dem klinischen Erscheinungsbild einer Dermatomyositis mit Coxsackie-Virusbefund.
Dtsch. med. Wschr. 78, 190 (1953).
- ZWEYMUELLER, E.: Coxsackie-Virusbefund bei einem Kind mit Dermatomyositis. Wien. klin. Wschr. 64, 479 (1952).

Es sei mir gestattet, dem Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Herrn Professor Dr. A. Marchionini für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Hause ergebenst zu danken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Priv.-Doz. Dr. Th. Nasemann für die Überlassung des Themas, für sein in jeder Weise großzügiges Entgegenkommen und das Interesse, das er der Durchführung der Arbeit entgegenbrachte.

L E B E N S L A U F

Am 22. 7. 1935 wurde ich in Augsburg als Sohn des Dipl. Ing. Hubert Aigner und seiner Ehefrau Maria, geb. Fackler, geboren.

In Augsburg besuchte ich von 1941 bis 1945 die Wittelsbacher Volksschule, trat 1945 in die Oberrealschule über und bestand 1954 das Abitur.

Vom Wintersemester 1954/55 an studierte ich in München Zahnmedizin, legte nach dem dritten Semester die Vorprüfung ab und beendete 1959 mein zahnmedizinisches Studium mit dem Staatsexamen.

